

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

2011/2012

**DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E TRATAMENTO DO
CANCRO GÁSTRICO.**

**REVISÃO ILUSTRADA COM UM CASO CLÍNICO DE CANCRO
GÁSTRICO ASSOCIADO COM CARCINÓIDE SÍNCRONO PULMONAR**

Catarina Meng
6º ano Profissionalizante
xiangruimeng@gmail.com

Orientador: Dr. Franklim Peixoto Marques
Professor Auxiliar
Assistente Hospitalar Graduado

Porto, Junho de 2012

Resumo

O cancro gástrico é o 4º mais frequente a nível mundial e o 3º em mortalidade. Em Portugal, em 2008, foram diagnosticados cerca de 2900 casos, com 2423 mortes. Apesar da sua incidência global ter vindo a diminuir, tem-se observado um aumento dos casos de cancros proximais (cárdia e junção gastro-esofágica), por razões ainda desconhecidas.

As taxas de sobrevida no Ocidente rondam os 20% aos 5 anos, sendo a maioria dos doentes diagnosticada com doença em estadio avançado.

O tratamento engloba uma abordagem multidisciplinar, sendo a cirurgia com margens negativas o único tratamento com intenção curativa. As terapêuticas neoadjuvantes e adjuvantes (quimioterapia e quimiorradioterapia) têm como objetivo aumentar as taxas de ressecção curativa e erradicar doença metastática, melhorando o prognóstico. Mesmo assim, a recidiva loco-regional e à distância permanece um obstáculo no tratamento da doença.

Para os doentes com doença metastizada, as opções de tratamento incluem quimioterapia, radioterapia ou cirurgia paliativa. O melhor tratamento de suporte deve fazer parte integral do plano terapêutico.

Este artigo tem como objetivo fazer uma revisão da abordagem ao cancro gástrico, sistematizando o conhecimento atual através da revisão da literatura mais relevante publicada. As dificuldades na abordagem e tratamento do cancro gástrico são ilustradas com um caso clínico de um doente com adenocarcinoma gástrico localmente avançado e tumor carcinóide síncrono do pulmão, seguido no Centro Hospitalar no Porto – Hospital de Santo António. O consentimento informado foi obtido por parte do doente.

Palavras-chave: cancro gástrico, carcinóide pulmão, caso clínico, quimioterapia, radioterapia, fatores de risco, diagnóstico, tratamento.

Abstract

Gastric cancer is the 4th most frequent worldwide and the 3rd in mortality. In Portugal, in 2008, 2900 cases were diagnosed, with 2423 deaths. Although its global incidence has been decreasing, it has been followed by an increase of proximal cancers (cardia and gastro-esophageal junction), for reasons yet unknown.

Survival rates on western countries are around 20% at 5 years, with the majority of the patients being diagnosed on advanced stages.

Treatment encompasses a multidisciplinary approach, being surgical resection with negative margins the only treatment with curative intent. The purpose of neoadjuvant and adjuvant therapies (chemotherapy and chemoradiotherapy) is to increase the rates of curative resection and eradicate metastatic disease, therefore improving the prognosis. Still, locoregional and distant recurrence remains an obstacle in the treatment of this disease.

For patients with metastatic disease, treatment options include chemotherapy, radiotherapy or palliative surgery. Best supportive care should be an integral part on the therapeutic plan.

This article aims to review the approach to gastric cancer, systematizing the current knowledge by reviewing the most relevant published literature. The difficulties in the evaluation and treatment of gastric cancer are illustrated with a clinical case of a patient with a locally advanced gastric adenocarcinoma with a synchronous carcinoid tumor of the lung at the Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António. Informed consent was obtained from the patient.

Keywords: gastric cancer, lung carcinoid, clinical case, chemotherapy, radiotherapy, risk factors, diagnosis, treatment.

Introdução

O cancro gástrico (CG) constitui a terceira causa de morte no homem e quinta na mulher por cancro a nível mundial^[1] e na Europa é atualmente o 5º em incidência e o 4º em mortalidade^[2]. Nos Estados Unidos, estima-se que em 2012 serão diagnosticados 21320 novos casos (13020 no homem e 8300 na mulher) e 10540 mortes (6190 no homem e 4350 na mulher)^[3]. Existe uma marcada diferença geográfica, sendo a incidência maior no Sudeste Asiático, América do Sul e Europa de Leste, menor nos Estados Unidos, Austrália, e Europa Ocidental. Em Portugal, em 2008, foram diagnosticados cerca de 2900 casos, com 2423 mortes. Não obstante a sua incidência ter vindo a diminuir globalmente, essencialmente à custa dos tumores de localização distal, nos países desenvolvidos regista-se um aumento de incidência de tumores proximais, (junção esófago-gástrica (JEG) e cárdia), mais agressivos e de pior prognóstico. Estes são mais frequentes nas áreas de baixa incidência e apresentam uma razão M:F de 6:1, comparado com 2:1 nos tumores não-cárdia^[4].

O prognóstico é desfavorável, devido ao diagnóstico tardio, metastização precoce e elevada taxa de recorrência locorregional e sistémica. Nos Estados Unidos, dois terços apresentam-se com doença localmente avançada (T3/T4) e destes, 85% com metastização ganglionar.

Os doentes operados com intenção curativa, cerca de 40-65% recidivam e a sobrevida global é baixa, rondando os 20-30% aos 5 anos^[5]. No Japão, existem programas de rastreio, e o diagnóstico é feita em estágio mais precoce, com melhores taxa de sobrevivência aos 5 anos (52%)^[6, 7].

Etiologia

A etiologia do CG é multifatorial, resultando da interação de fatores ambientais, sócio-económicos, dietéticos e genéticos. Cerca de 85-95% são adenocarcinomas, divididos segundo Lauren em dois tipos histológicos: intestinal e difuso, com diferentes localizações, patogénese e prognóstico. O subtipo intestinal, mais diferenciado, origina-se de lesões precursoras na sequência metaplasia-displasia-carcinoma, e é mais frequente em locais onde o CG é endémico. O subtipo difuso apresenta-se menos diferenciado, com células não coesas que infiltram difusamente a parede gástrica e apresenta metastização precoce^[8]. Em termos nutricionais, dietas ricas em sal, alimentos processados e fumados e/ou ricos em nitratos e nitritos aumentam o risco de CG. Pelo contrário, a ingestão de frutas e vegetais frescos, vitaminas A e C, licopeno exercem efeito protetor^[5, 9]. A infeção crónica por *Helicobacter pylori*, e lesões precursoras como gastrite atrófica crónica, metaplasia intestinal, anemia perniciosa, doença ulcerosa, doença de

Menétrier estão estabelecidos como fatores de risco. O tabaco aumenta moderadamente o risco dos carcinomas da JEG (2 a 3 vezes), tal como a DRGE e a obesidade^[5, 6, 10]. Cerca de 1 a 3% dos CG possuem um componente hereditário, como a mutação do gene CDH1 que codifica a proteína de adesão E-caderina (acarretando um risco de CG de 67% em homens e 83% em mulheres), síndrome de Li-Fraumeni, HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colon Cancer*) e síndrome de Peutz-Jeghers^[6].

Considerações clínicas

A sintomatologia é inespecífica, com cerca de 80-90% dos doentes apresentando-se com doença localmente avançada ou metastática. Anorexia, perda ponderal, e desconforto ou dor nos quadrantes superiores do abdómen são frequentes. A disfagia é mais frequente nos tumores proximais; náuseas, vômitos e saciedade precoce podem resultar de obstrução do lúmen ou perda da distensibilidade por invasão difusa do tumor. Pode ocorrer hemorragia oculta, e mais raramente hematemese ou melena. Manifestações de doença avançada incluem ascite, icterícia, hepatomegalia e massa abdominal palpável. A carcinomatose peritoneal pode envolver o ovário (tumor de *Krukenberg*) ou fundo de saco de *Douglas* (prateleira de *Blummer*). A metastização pode traduzir-se por aumento dos gânglios supraclaviculares esquerdos (de *Virchow*), axilares esquerdos (de *Irish*) e

umbilical (*Sister Mary Joseph*)^[5, 8]. Raramente, o CG pode manifestar-se sob a forma de síndromes paraneoplásicas, tais como *acantose nigricans*, dermatomiosite, anemia hemolítica ou trombozes arteriais e venosas (síndrome de *Trousseau*)^[7].

Diagnóstico e Estadiamento

A endoscopia digestiva alta com biopsia permanece o procedimento de escolha no diagnóstico do CG de acordo com os critérios da OMS, com uma precisão de 95%^[6, 7]. O estadiamento deve incluir anamnese, exame físico, exames laboratoriais (hemograma, bioquímica, funções hepática e renal), e exames complementares de diagnóstico. Estes incluem TAC (tomografia axial computadorizada), ecoendoscopia, PET (tomografia de emissão de positrões) e laparoscopia.

O estadiamento é feito com base na classificação TNM no Ocidente, e na classificação Japonesa no Oriente. Esta baseia-se no agrupamento dos gânglios linfáticos (GL) em compartimentos, enquanto a classificação TNM se baseia nas características anatómicas, sendo ferramenta fundamental para determinar o prognóstico e otimizar a terapêutica. A atual sétima edição do TNM (2009) apresenta diferenças significativas relativamente à sexta (2002). No parâmetro T, uniformizou-se a classificação relativamente aos tumores do cólon e esófago; sendo que os tumores da JEG são agora classificados como gástricos. Assim, T2, T3 e T4

correspondem a invasão da muscular própria, subserosa e serosa. No N, o número de GL aconselhado na cirurgia passa a ser 16. A categoria Mx desaparece, salientando a importância da

exclusão/confirmação de doença metastizada, pois a sua positividade contraindica a cirurgia curativa. Citologia peritoneal positiva passa a ser considerada também M1^[11].

Tumor Primário (T)		Estadio anatómico /Grupo de Prognóstico	
TX –	Tumor primário não avaliado	Estadio 0	Tis N0 M0
T0 –	Sem evidência de tumor primário		
Tis –	Carcinoma <i>in situ</i> : tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria	Estadio IA	T1 N0 M0
T1 –	Tumor invade a lâmina própria, a muscular da mucosa ou submucosa	Estadio IB	T2 N0 M0 T1 N1 M0
T1a –	Tumor invade a lâmina própria ou a muscular da mucosa	Estadio IIA	T3 N0 M0 T2 N1 M0 T1 N2 M0
T1b –	Tumor invade a submucosa		
T2 –	Tumor invade a muscular própria	Estadio IIB	T4a N0 M0 T3 N1 M0 T2 N2 M0 T1 N3 M0
T3 –	Tumor invade o tecido conjuntivo subseroso sem invasão do peritoneu visceral ou das estruturas adjacentes		
T4 –	Tumor invade a serosa (peritoneu visceral) ou as estruturas adjacentes	Estadio IIIA	T4a N1 M0 T3 N2 M0 T2 N3 M0
T4a –	Tumor invade a serosa (peritoneu visceral)		
T4b –	Tumor invade as estruturas adjacentes	Estadio IIIB	T4b N0 M0 T4b N1 M0 T4a N2 M0 T3 N3 M0
Gânglios linfáticos regionais (N)			
Nx –	GL não podem ser avaliados		
N0 –	Sem metástases nos GL*		
N1 –	Metástases em 1-2 GL	Estadio IIIC	T4b N2 M0 T4b N3 M0 T4a N3 M0
N2 –	Metástases em 3-6 GL		
N3 –	Metástases em ≥ 7 GL		
N3a –	Metástases em 7-15 GL	Estadio IV	Qualquer T, Qualquer N, M1
N3b –	Metástases em ≥ 16 GL		
Metástases à distância (M)			
M0 –	Inexistência de metástases à distância		
M1 –	Presença de metástases à distância		

Tabela 1. Classificação TNM para o estadiamento do Cancro Gástrico (adaptado da 7ª edição da AJCC)

A TAC é atualmente o MCD mais usado para estadiamento. Contribui para detetar metástases hepáticas, invasão ganglionar regional e distante, e invasão de estruturas adjacentes, mas tem precisão baixa no estadiamento dos parâmetros T e N (58% e 25-86%)^[5]. A introdução da TAC helicoidal com contraste dinâmico mostrou-se superior à TAC convencional no estadiamento de tumores avançados, com uma precisão de 94% (38% em tumores precoces). A precisão relativa aos parâmetros N e M é cerca de 59 e 78%, respetivamente^[12]. Nas metástases hepáticas, a sensibilidade e especificidade é cerca de 87 e 99%, mas a sensibilidade na deteção de metástases peritoneais é de apenas de 30%. A precisão é maior nos tumores com T avançado. Davies *et al.*^[13] reportou uma baixa sensibilidade na identificação de GL, com sensibilidades de 24% para o grupo N1 e 43% para o grupo N2. As limitações da TAC relativamente ao T devem-se ao sobre estadiamento de lesões T2-T3, devido à dificuldade em distinguir as várias camadas da parede gástrica em regiões onde esta é mais fina (pré-piloro), assim como a distinção da invasão da inflamação da gordura peritumoral. A interpretação da invasão da camada serosa (T4) deve ser feita com especial precaução em regiões onde esta não é contínua com a muscular, como na pequena e grande curvatura.

Relativamente ao N, as limitações da TAC devem-se à falta de critérios

consensuais que permitam distinguir GL neoplásicos de não neoplásicos, não deteção de GL de dimensões normais com infiltração neoplásica, nem distinguindo gânglios aumentados por invasão tumoral dos inflamatórios. O *cut-off* varia entre 6-11mm e 5-15mm conforme os estudos^[14], com consequentes variações na sensibilidade e especificidade. Outros parâmetros para além do tamanho têm sido sugeridos, tais como a configuração dos gânglios (relação entre o menor e maior eixo) e o valor de atenuação^[15].

Recentemente, a introdução do MDCT (*multidetector-row* CT), associada a imagens MPR (*multiplanar*) (e endoscopia virtual) permitiram obter imagens tridimensionais com melhor resolução relativamente à TAC helicoidal. Chen *et al.*^[16] obtiveram uma precisão de 89% para T e 78% para N. Contudo, esta técnica não está isenta de limitações, nomeadamente no que diz respeito a tumores T1 com invasão submucosa extensa ou sem espessamento da parede, tumores T2 com inflamação ou aumento dos gânglios linfáticos, e tumores T3 com infiltração mínima de células neoplásicas no tecido adiposo perigástrico. Outros autores referem uma tendência a subestadiar o T em tumores do terço superior, mulheres e em tumores com invasão microscópica da submucosa^[17]. O valor de precisão do N, apesar de superior ao obtido com imagens axiais (71%), não é estatisticamente significativo^[18].

Relativamente ao M, a TAC não deteta metástases com diâmetro inferior a 0,5cm, que podem ser detetadas por laparoscopia ou endoscopia intra-operatória. Nas metástases hepáticas a sensibilidade varia entre os 57-87,5% e nas peritoneais 30-71%. Kim *et al.*^[19] salienta a baixa sensibilidade da MDCT na deteção de metástases peritoneais (28,3%). Até 30% dos doentes sem evidência de doença metastática tem metástases intra-abdominais ocultas à cirurgia, que impossibilitam a cirurgia com carácter curativo^[20]. Contudo, a TAC permanece como o melhor meio não invasivo de avaliação de metástases à distância.

A ecoendoscopia constitui um método fidedigno para a avaliação locorregional, ao permitir visualizar diretamente as camadas da parede gástrica. Mostra-se superior à TAC na determinação do T^[7, 21], com valores de precisão global que variam de 68-92%^[14, 17, 21-24], que diminuem com o aumento do T. As principais razões para o sobre estadiamento no estágio T1 são o espessamento da parede gástrica devido a reação inflamatória peritumoral e para o T3, a ausência de camada serosa em regiões como a pequena curvatura, parede posterior do fundo gástrico e parede anterior do antro, tornando difícil a distinção entre tumores que atingem a subserosa dos que penetram a camada serosa. Contribuem também para o sobre estadiamento a dificuldade de interpretação

do tecido necrótico sobre tecido ulcerado, fibrose, localização no antro^[25] e terço superior (especialmente pequena curvatura) e tamanho do tumor \geq a 30 mm^[26]. O subestadiamento deve-se à micro invasão pelo tumor, que não é detetada pela ecoendoscopia. A intransponibilidade pelo endoscópio em situações de obstrução ou estenose constitui outra limitação na avaliação do T. Relativamente ao N, apresenta limitações que resultam numa precisão que varia desde 63 a 78%, comparável à TAC^[25], devido à ausência de critérios fidedignos que permitam distinguir gânglios malignos de benignos. Foram sugeridos critérios de malignidade tais como: forma redonda, bordo nítido, padrão hipocóico ou heterogéneo e diâmetro superior a 10 mm. Apresenta também limitações na visualização de gânglios distantes (como os do tronco celíaco e para-aórticos) pois não permite visualizar tecidos a mais de 5-6 cm de profundidade. A aspiração por agulha fina guiada por ecoendoscopia pode ajudar a distinguir gânglios benignos de malignos, em situações em que o exame é duvidoso^[21, 22]. A ecoendoscopia não substitui a TAC no estadiamento pré-operatório, podendo contudo ser complementar na medida que fornece informação mais precisa e com maior sensibilidade relativamente ao T quando comparada com a TAC.

A laparoscopia é atualmente recomendada em doentes operáveis com doença localizada, apresentando-se como o

melhor método de deteção de metástases peritoneais, (sensibilidade 89%, especificidade 100% e precisão 95%)^[27]. Permite a observação direta da cavidade abdominal e do tumor primário, GL e metástases peritoneais e hepáticas não visualizáveis por outros meios, evitando assim laparotomias desnecessárias em doentes com metástases ocultas^[28]. Nakagawa *et al.*^[29], numa série de 100 doentes sujeitos a laparoscopia, refere que 47% foram re-estadiados, sendo que 43% destes passaram para estadios superiores.

Não existem recomendações consensuais no que diz respeito aos doentes que deverão ser sujeitos à laparoscopia. Vários estudos tentaram identificar fatores que aumentem a probabilidade de existir metastização oculta. Powel *et al.*^[30] recomenda, baseando-se em resultados obtidos por ecoendoscopia, que a laparoscopia poderá ser dispensada em doentes estadiados como T1-2 N0, enquanto doentes de alto risco (T3-T4, N+) deverão ser sujeitos a laparoscopia antes de ressecção potencialmente curativa. Song^[31], baseando-se em doentes estadiados como T3-4 por TAC, defende a realização da laparoscopia, dada a elevada incidência de metástases peritoneais. Muntean *et al.*^[27] recomenda-a em doentes T2, dada a dificuldade em distinguir tumores T2 de T3-T4, enquanto Lowy^[32] recomenda a sua realização em todos os doentes com doença potencialmente ressecável.

Karanicolas^[20] e Sarela^[33] defendem a realização de laparoscopia em tumores da JEG, dada a maior tendência destes a apresentarem-se com metastização oculta.

A baixa sensibilidade da laparoscopia em identificar metástases hepáticas e ganglionares deve-se ao facto de visualizar apenas lesões superficiais, que pode ser melhorada com a utilização da ecolaparoscopia^[7, 13, 34].

O papel da citologia, do lavado peritoneal, permanece controverso. A citologia pode ser positiva sem evidência de carcinomatose peritoneal, constituindo um indicador de mau prognóstico, reduzindo o tempo de sobrevivência para valores semelhantes aos dos doentes com metástases identificáveis à laparoscopia (98,5 meses para 14,8 meses), e por conseguinte contraindicando a ressecção curativa (estádio IV). Bentrem^[35] identificou numa amostra de 181 doentes que 17 estadiados como T3-4N0-2M0 tinham citologia positiva na ausência de doença metastática visível. A citologia pode aumentar a precisão da laparoscopia, reduzindo a percentagem de falsos negativos, podendo ainda ser complementada pela PCR para deteção de marcadores tumorais no lavado.

A PET poderá ter um papel adjuvante à TAC no estadiamento pré-operatório, especialmente na avaliação de metástases à distância, na recorrência da doença e resposta à terapêutica neoadjuvante^[8]. Apresenta uma maior

especificidade que a TAC em relação ao N[36], uma sensibilidade de 67% e especificidade de 97% na deteção de metástases à distância em órgãos sólidos^[37, 38]. Usada juntamente com a TAC, apresenta maior precisão (68% *versus* 47% com PET isolada e 53% com TAC isolada)^[39]. O uso da PET baseia-se na maior captação do FDG pelas células neoplásicas gástricas que sobre expressam o transportador GLUT1. Contudo, a sensibilidade desta técnica diminui em tumores localizados do terço distal e tumores de células em anel de sinete e subtipo mucinoso. Estes apresentam maior quantidade de muco metabolicamente inerte com conseqüente menor captação do FDG, o que faz com que esta técnica não possa ser aplicada em cerca de um terço dos tumores.^[36, 38] A PET não é um método de rotina usado no estadiamento do CG.

A monitorização da resposta à terapêutica neoadjuvante é de vital importância porque vai permitir definir quais os doentes respondedores e os não respondedores, poupando os últimos aos efeitos adversos da quimioterapia. Atualmente a resposta é avaliada por TAC; contudo, a diminuição do tamanho do tumor é um achado relativamente tardio de resposta, precedida por uma resposta metabólica^[37]. Esta avaliação possui valor prognóstico, com sobrevida aos 2 anos, segundo alguns estudos, de 90% para os doentes que responderam à terapêutica, contra 25% dos que não respondem^[38]. A

PET poderá no futuro servir de importante ferramenta na avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante, assim que forem estabelecidos os critérios definitivos de resposta à terapêutica. Os falsos positivos da PET podem resultar da captação fisiológica pelos órgãos saudáveis, lesões benignas e inflamatórias, enquanto os falsos negativos podem resultar da interpretação de captação de células neoplásicas como fisiológica, assim como ausência de captação pelo tumor. Atualmente o papel da PET como instrumento de avaliação da resposta à terapêutica é ainda limitado, sendo necessários mais estudos.

Tratamento

Cirurgia

Permanece como o único tratamento potencialmente curativo, com controvérsia relativamente à extensão (gastrectomia total ou subtotal) e ao nível de dissecação ganglionar^[40]. Nos tumores proximais e da JEG preconiza-se uma gastrectomia total, enquanto nos distais, alguns estudos^[6, 41] mostraram que a gastrectomia subtotal, desde que com margens adequadas, resulta numa menor taxa de mortalidade e complicações, sem diferença na sobrevida global (SG). As margens adequadas, devem ser de 5 cm no tipo intestinal e 8-10 cm no tipo difuso^[42].

No Japão a dissecação D2 constitui o tratamento *standard*, obtendo taxas de sobrevida aos 5 anos na ordem dos 60%, em oposição aos cerca de 20%

Europeus^[43]. Alguns autores alegam que a linfadenectomia D2stadia melhor os doentes e aumenta a sobrevida, apesar das meta-análises de estudos publicados não mostrarem vantagem na sobrevida aos 5 anos da dissecação D2 comparada à D1^[44-46]. Na Europa, dois grandes estudos^[47, 48] prospetivos compararam a sobrevida da dissecação D1 com a D2. O estudo Britânico^[47] mostrou uma maior taxa de mortalidade (13% *versus* 6.5%), sem diferença na sobrevida aos 5 anos (35% no grupo D2 *versus* 33% no grupo D1). O estudo Holandês^[48, 49] mostrou uma maior morbidade e mortalidade após dissecação D2, e a sobrevida aos 11 anos não foi significativamente diferente comparada à dissecação D1, exceto em doentes com doença ganglionar N2. Os autores reconhecem que a esplenectomia e pancreatectomia afeta de forma adversa a sobrevida, anulando os potenciais benefícios da dissecação alargada. Outras razões que poderão ter afetado a sobrevida negativamente foram a pouca experiência dos cirurgiões participantes, e o facto de 50% dos doentes do grupo D2 não terem sido sujeitos à dissecação completa das estações ganglionares, e do grupo D1, 6% dos doentes terem sido submetidos a uma dissecação mais alargada, originando sobreposição dos dois grupos^[50]. Os últimos dados publicados, relativos ao seguimento após 15 anos mostram contudo, que a sobrevida no grupo D2 foi 29% (*versus* 21% do grupo D1). A taxa de recorrência local e

locorregional foi também inferior no grupo D2 (12% e 13% *versus* 22% e 19%). A análise por subgrupos revela que a sobrevida no subgrupo não sujeito a pancreatoesplenectomia foi significativamente maior (35% *versus* 22%) aos 15 anos, colocando a hipótese de que a dissecação D2 poderá ser benéfica se esta puder ser evitada^[51]. Yu^[52] e Csendes^[53], em estudos prospetivos randomizados comparando cirurgia D2 com e sem esplenectomia, não observaram diferença estatisticamente significativa na sobrevida. Uma meta-análise confirma as conclusões obtidas pelos autores^[54]. Num estudo italiano^[55, 56] efetuado num centro especializado, a linfadenectomia D2 resultou numa mortalidade semelhante à D1 (2% *versus* 2,2%). A diferença das taxas de morbilidade também não foi estatisticamente significativa (17,9% *versus* 12%). Neste estudo, a pancreatoesplenectomia foi realizada apenas em caso de invasão direta pelo tumor, o que apoia o facto de que a linfadenectomia D2 é um procedimento seguro se for efetuada com preservação do baço e pâncreas sempre que possível, e em centros experientes. Um estudo Taiwanês^[57] que compara a dissecação D1 com D3 mostra uma maior sobrevivência no grupo D3 (59,5% *versus* 53,6%), sendo o único até à data que demonstra uma vantagem em termos de sobrevida, enquanto são aguardados os resultados finais do estudo italiano. Assim, se efetuada em centros com

experiência, recomenda-se a dissecação D2, sem pancreatoesplenectomia por rotina, no carcinoma gástrico operável^[43, 58-60]. Sasako *et al.*^[61], Yonemura^[62] e Roviello^[63] mostram que apesar da dissecação dos gânglios para-aórticos poder ser efetuada com segurança, sem aumento significativo da morbilidade e mortalidade, não demonstra benefício em termos de sobrevida. Este resultado é corroborado por duas meta-análises que comparam o esvaziamento ganglionar D2 com ou sem dissecação dos gânglios para-aórticos^[64, 65]. A dissecação D2 alargada não está recomendada como prática *standard* no tratamento cirúrgico do CG^[50].

A ressecção endoscópica da mucosa (REM) e submucosa (RES) é largamente usada no Japão, em doentes selecionados com tumores limitados à mucosa (T1a), bem diferenciados, de diâmetro até 2cm e sem ulceração, estimando-se que nestes a probabilidade de envolvimento ganglionar seja baixa (3%)^[66]. Comparativamente à REM, a RES permite a excisão em bloco de peças de maior diâmetro, contudo associada a maior taxa de complicações, nomeadamente perfuração e sangramento^[67, 68]. Nenhuma destas técnicas permite efetuar a dissecação ganglionar. Autores afirmam que pode ser efetuada a biopsia do gânglio sentinela, com omissão da linfadenectomia se negativa. Outros advogam a realização de linfadenectomia D2 mesmo em carcinomas com gânglios clinicamente negativos. As recomendações japonesas apoiam a realização de ressecção

endoscópica sem linfadenectomia nos tumores T1a^[40]. Contudo, devido à falta de estudos de seguimento a longo prazo, esta técnica não é atualmente recomendada pela NCCN. A sua aplicabilidade no Ocidente é limitada pelo facto de a maioria dos doentes se apresentar com doença avançada.

Terapêutica sistémica

Mesmo após cirurgia R0, até 60% dos doentes têm recidivas. As terapêuticas sistémicas, adjuvantes à cirurgia, têm por objetivo eliminar eventuais micrometástases residuais. A sobrevida está intimamente relacionada com o estágio da doença, por isso, as terapêuticas sistémicas adjuvantes devem ser consideradas nos doentes com elevado risco de recorrência, como doença localmente avançada (GL positivos (N+) e tumores T3-T4)^[5, 69]. Na doença precoce, a terapêutica adjuvante não é recomendada, existindo controvérsia relativamente aos tumores T2N0M0^[70].

Quimioterapia neoajuvante e perioperativa

A terapêutica sistémica pré-operatória apresenta potenciais vantagens: aumentar a taxa de ressecção, erradicar doença micrometastática, determinar a sensibilidade ao regime de quimioterapia e, em teoria, é melhor tolerada pelos doentes do que no pós-operatório. As desvantagens são a eventual progressão durante a quimioterapia, tornando o tumor irressecável, e os efeitos secundários que

poderão atrasar a cirurgia e aumentar a morbilidade operatória^[71]. A análise de estudos publicados^[72] mostra que a deterioração do estado geral dos doentes, associada ao tratamento pré-operatório, ocorre em apenas 1% dos doentes, com taxas de morbilidade e mortalidade operatórias semelhantes às observadas em doentes sujeitos apenas a cirurgia. A progressão da doença varia entre 3 a 15% dos doentes conforme os estudos. Este risco associado à quimioterapia neoadjuvante enfatiza a importância de um estadiamento correto, excluindo (ex. citologia peritoneal) tanto aqueles com doença M1 como os doentes com doença localizada que podem ser poupados aos efeitos adversos da terapêutica. A identificação precoce dos doentes que não respondem à terapêutica, através do uso das novas técnicas de FDG-PET poderá complementar a avaliação da resposta clínico-patológica nestes doentes^[73]. Vários estudos de fase II testaram esquemas diversos, como EAP^[74] (etoposido, doxorubicina e cisplatina), FLP^[75] (cisplatina, ácido folínico e 5 Fluoruracilo (5FU)), e Irinotecan+cisplatina^[76], com taxas de resposta e ressecção R0 variáveis, não existindo ainda consenso sobre a eficácia ou melhor esquema.

A quimioterapia neoadjuvante tem sido estudada no contexto perioperatório. Cunningham *et al.*^[77] compararam num estudo randomizado de fase III (n=503), a eficácia da cirurgia isolada *versus* cirurgia

mais quimioterapia perioperatória em doentes com CG localmente avançado. O tratamento consistiu em 3 ciclos pré e 3 pós operatórios de 21 dias de ECF (epirrubicina 50mg/m² e cisplatina 50mg/m² no dia 1 com infusão contínua de 5FU 200mg/m²). A incidência de efeitos secundários de grau 3 ou 4 oscilou entre 0,5 e 23,8%, sendo a neutropenia o mais frequente. A taxa de ressecção curativa foi de 66,4% no grupo Cirurgia e 69,3% no grupo Quimioterapia, sendo que neste grupo a proporção de lesões yT1/T2 foi maior (51,7% *versus* 36,8%), o tamanho das lesões ressecadas menor (3 cm *versus* 5 cm), e a invasão ganglionar menos extensa. A extensão da dissecação ganglionar foi deixada ao critério do cirurgião, com 62% de disseções D2. A taxa de complicações e mortes pós-operatórias foi semelhante nos dois grupos. A sobrevida aos 5 anos foi superior no grupo quimioterapia: 36,3% *versus* 23% (HR 0,75), correspondendo a uma redução de risco relativo de 25%, com uma maior SLP de doença (HR-D 0,66) e menor recorrência local e à distância. Uma das limitações deste estudo foi a ausência de dados relativos à sobrevivência por estádios, cuja análise poderia determinar quais os subgrupos que mais teriam beneficiado com a abordagem perioperativa^[78]. A falta de uso sistemático da laparoscopia resultou numa elevada percentagem de contaminação, com 18% e 28% dos doentes (grupo quimioterapia e cirurgia, respetivamente) a serem sujeitos a

cirurgia com intenção não-curativa (R1 e R2), que foram incluídos no estudo. A laparoscopia é essencial quando se planeia terapêutica neoadjuvante, a fim de selecionar os doentes que realmente podem beneficiar do tratamento, pois a disseminação peritoneal impede o tratamento com intenção curativa^[79, 80]. A ausência de estadiamento pré-operatório detalhado permite-nos apenas presumir que a maior proporção de tumores T1 e T2 no grupo quimioterapia se deva à ação da quimioterapia pré-operatória. No total, 34% dos doentes que cumpriram a quimioterapia pré-operatória não iniciaram a quimioterapia pós-operatória, devido a progressão da doença, complicações pós-operatórias e escolha do doente e apenas 42% dos doentes do grupo quimioterapia cumpriram os 6 ciclos do protocolo de tratamento. Se mesmo assim a sobrevida foi 13% superior, questiona-se se este resultado advém principalmente da porção neoadjuvante da quimioterapia^[78]. Contudo, uma análise a apenas estes 42% de doentes levaria a um potencial viés de seleção.

Outros estudos avaliaram a eficácia da quimioterapia perioperativa. Ychou *et al.*^[81] conduziram um estudo randomizado (n=224), em que avaliaram a associação de 2-3 ciclos, de 21 dias, de quimioterapia pré-operatórios com cisplatina (100mg/m²) no dia 1, e infusão contínua de 5FU (800mg/m²) durante 5 dias, e 3-4 ciclos pós-operatórios. A taxa de ressecção curativa foi de 84% no grupo quimioterapia e 74% no

grupo cirurgia. A sobrevida aos 5 anos foi de 38% no grupo quimioterapia e 24% no grupo cirurgia (HR 0.69). Também aqui, à semelhança do que aconteceu no estudo MAGIC, o estadiamento laparoscópico pré-operatório não foi feito.

Persiani *et al.*^[82, 83] reporta num estudo fase II com 25 doentes, sobrevida aos 7 anos de 46,1%, com taxas de ressecção curativa de 83% e redução tumoral de 41,7%, usando um esquema perioperativo de epirrubicina, etoposido e cisplatina.

A radioterapia associada à quimioterapia neoadjuvante tem como objetivo aumentar a radiosensibilização dos tecidos tumorais relativamente ricos em oxigénio^[84]. Lowy *et al.*^[85] tratou 23 doentes com 45Gy, concomitante com uma infusão de 5FU, obtendo uma resposta completa (RC) de 11% e uma taxa de resposta de 73%, observando-se progressão em 17%. Segundo os mesmos investigadores estes valores poderão ser melhorados com a adição de outros agentes citotóxicos. Ajani *et al.*^[86], usando um esquema de quimioterapia de indução com 5FU, leucovorina e cisplatina, seguido de radioterapia (54 Gy) e infusão concomitante com 5FU, obteve uma RC em 30% dos doentes, RP em 26% e taxas de ressecção R0 de 70%. Embora os estudos não possam ser comparados diretamente, a taxa de RC foi significativamente mais elevada que com a quimioterapia neoadjuvante isolada. Ajani *et al.*^[87] usando

outro esquema com a adição de paclitaxel à infusão de 5FU obteve resultados semelhantes (RC 26%, resseção R0 77%). A sobrevida em ambos os estudos foi mais elevada nos subgrupos com RC e RP, comparados com os que não obtiveram resposta (64 meses *versus* 12,6 meses). Stahl *et al.*^[88] comparou a eficácia da quimiorradioterapia (QRT) pré-operatória com quimioterapia isolada num ensaio fase III em doentes com carcinoma da JGE. Embora o estudo tivesse terminado precocemente por falta de recrutamento de doentes, sem atingir um resultado estatisticamente significativo, obteve uma tendência a maior sobrevida aos 3 anos associada à adição de radioterapia (47% *versus* 28%, *p* 0,07). A taxa de RC foi também superior neste grupo (16% *versus* 2%). Um meta-análise^[89] conclui existir benefício na sobrevida aos 3 e aos 5 anos com a adição de radioterapia (OR 0,57 e 0,62), principalmente quando usada pré-operativamente. Estes resultados, embora animadores, apontam para a necessidade de ensaios fase III para que possa ser estabelecido o papel da quimiorradioterapia neoadjuvante.

Quimioterapia adjuvante

Sakuramoto *et al.*^[90], em 2007, publicaram os resultados dum estudo japonês que testou a eficácia da quimioterapia adjuvante com S-1 oral *versus* cirurgia D2 isolada em 1059 doentes. Esta fluoropirimidina foi administrada durante 1 ano em doses de

80mg/m², em ciclos de 6 semanas (4 semanas de tratamento alternadas com 2 semanas de pausa). As toxicidades grau 3 ou 4 mais frequentes foram anorexia (6%), náusea e diarreia (3,7% e 3,1%) e elevação das enzimas hepáticas. O estudo foi terminando precocemente ao fim de um ano, ao verificar-se uma maior sobrevida no grupo S-1. O seguimento aos 3 anos mostrou uma sobrevida de 80.1% no grupo S-1 comparada com 70.1% no grupo cirurgia (HR 0,68). A sobrevida livre de doença (SLD) foi também superior no grupo S-1 (72.2% *versus* 59,6%; HR 0,62). Com base nestes resultados, a monoterapia adjuvante com S-1, após cirurgia D2, constitui o tratamento preferencial no Japão. Novos esquemas contendo S-1 estão a ser avaliadas em estudos fase II, como a associação de S-1 com cisplatina, que se mostrou segura em doentes com CG estágio III, com sobrevida aos 3 anos de 68,4% e 46,6% nos estádios IIIa e IIIb, respetivamente^[91].

Estes resultados promissores com o S-1 necessitam de ser confirmados em estudos Ocidentais. Sabe-se que existem possíveis diferenças no perfil farmacocinético do S-1 nas populações não Japonesas, nomeadamente polimorfismos ao nível do gene CYP2A6, responsável pela metabolização do tegafur em 5FU^[92, 93]. Além disso, os resultados dos estudos Europeus que comparam diferentes esquemas de quimioterapia adjuvante não mostraram benefício significativo em

relação à cirurgia isolada^[94-96]. Algumas meta-análises recentes^[97-100], publicadas após o estudo Japonês com S1, verificam um benefício modesto mas estatisticamente significativo associado à quimioterapia adjuvante quando comparado à cirurgia isolada, favorecendo os protocolos contendo fluoropirimidinas, mas não existindo consenso em relação ao esquema mais eficaz. Na análise por subgrupos, Sun *et al.*^[97] concluíram que o benefício em termos de sobrevida é maior nos estudos japoneses face aos Ocidentais. Assim, a quimioterapia adjuvante não é atualmente recomendada, fora da Ásia, por ausência de evidência suficiente relativa à sua eficácia. Mais ensaios de fase III são necessários para avaliar o seu papel no CG localmente avançado.

As elevadas taxas de recorrência locorregional após cirurgia, que ocorre isoladamente em cerca de 25% dos doentes operados e sendo um componente de recorrência em 54-87% dos casos^[101, 102], levaram ao estudo da inclusão da radioterapia no tratamento sistémico. A radioterapia adjuvante usada isoladamente, apesar de reduzir as taxas de recorrência local, não altera a sobrevida^[103, 104], tendo sido estudada num contexto de QRT adjuvante. Em 2001 foram publicados os resultados do estudo prospetivo do grupo SWOG com 556 pacientes diagnosticados com neoplasia gástrica ou da JEG, submetidos a cirurgia ou cirurgia + QRT (quimiorradioterapia) adjuvante^[105]. Esta

consistiu em 5FU (425mg/m²) + leucovorina (20mg/m²) por dia durante 5 dias, seguido de 45 Gys (1.8 Gy diárias, 5dias/semana durante 5 semanas) com fluoruracilo e leucovorina nos primeiros quatro e últimos 3 dias de tratamento, seguidos 1 mês depois de dois ciclos de 5FU com leucovorina dados com 1 mês de intervalo. A sobrevida média no grupo cirurgia foi de 27 meses comparada com 36 meses no grupo de QRT, e uma taxa de recorrência regional de 29% *versus* 19%. Baseando-se nestes resultados a NCCN recomenda a quimiorradioterapia adjuvante no tratamento do cancro gástrico.

Neste estudo a toxicidade \geq grau 3 ocorreu em 75% dos doentes (mais comuns a hematológica e gastrointestinal), e 1% (3 doentes) faleceram por efeito tóxico da QRT^[106]. Kundel *et al.*^[107] reporta uma toxicidade \geq grau 3 em 46.4% dos 166 doentes sujeitos ao mesmo esquema com uma taxa de mortalidade associada ao tratamento de 1.8%. Os efeitos tardios mais comuns associados a este esquema consistiram em anemia e toxicidade renal^[108].

Apesar de ser preconizada uma disseção D2 no protocolo SWOG-9008, esta aconteceu em apenas 10% dos doentes. A maioria (54%) foi sujeita apenas a uma disseção D0. A não conformidade da cirurgia foi alvo de crítica por alguns investigadores^[109, 110] que afirmam que esta foi responsável pela elevada taxa de recorrência local no ramo cirurgia (64% aos

5 anos) e que a QRT veio colmatar uma dissecação ganglionar insuficiente. A qualidade da cirurgia pode alterar o valor do tratamento adjuvante, estando em discussão o valor da radioterapia adjuvante no caso de cirurgia D2^[111]. Kim *et al.*^[112] compararam o esquema SWOG-9008 após cirurgia D2 com cirurgia D2 isolada, obtendo uma SG de 95.3 *versus* 62.6 meses, correspondendo a uma redução de risco de 20% (HR 0,80). A SLD foi também mais longa no grupo QRT (75,6 *versus* 52,7 meses). Estes resultados sugerem um benefício da QRT adjuvante no CG sujeito a cirurgia D2. A QRT adjuvante foi avaliada retrospectivamente noutros estudos^[113] concluindo os investigadores por diminuição da recidiva local, sem benefício na recorrência regional, à distância ou sobrevida global após dissecação D2. Estão em curso estudos de fase III^[114], para que se possa tirar conclusões definitivas sobre o benefício da quimiorradioterapia adjuvante em doentes sujeitos a cirurgia D2.

Apesar da existência de alguns resultados contraditórios relativos à eficácia da QRT adjuvante, esta é uma modalidade de tratamento a considerar, especialmente em doentes com cirurgia R1/R2 ou naqueles que não realizaram terapêutica pré-operatória.

Tratamento da doença metastática

Na doença metastática, a quimioterapia paliativa mostrou maior benefício na sobrevida quando comparada com o melhor tratamento de suporte (HR

0,39)^[115, 116], favorecendo a terapêutica de combinação baseada em esquemas com 5FU (HR 0,83). Atualmente, os esquemas mais utilizados incorporam 5FU com um agente derivado do platino, não existindo ainda consenso sobre o esquema mais eficaz. Os resultados obtidos com este esquema, com SLP e SG de 4-5 e 7-8 meses, respetivamente, levaram a estudos clínicos com novos fármacos que mostraram atividade no CG em estudos fase II^[117]. Webb *et al.*^[118] compararam o esquema ECF (Epirrubicina, Cisplatina e Fluorouracilo) com o FAMTX e verificaram ser superior, com taxas de resposta, SG e SLP de 45% *versus* 21%, 8,9 *versus* 5,7 meses, e 7,4 *versus* 3,4 meses, respetivamente. A sobrevida aos 2 anos foi de 14% no grupo ECF contra 5% no grupo FAMTX.^[119] Outro estudo que comparou este esquema ao MCF (Mitomicina, Cisplatina e 5FU) mostrou uma sobrevida comparável entre os dois grupos, mas uma qualidade de vida superior neste último. Wagner *et al.*^[116] concluíram numa meta-análise que existe um benefício significativo ao nível da sobrevida com o uso de um esquema triplo com adição de uma antraciclina (HR 0,77), apesar de não existirem estudos randomizados que comparem a adição de antraciclina ao esquema duplo cisplatina+5FU (CF). O esquema ECF foi aprovado para o CG metastizado em doentes com bom estado geral. Foram publicados recentemente os resultados do ensaio REAL-2, que testou a

capecitabina (X) e a oxaliplatina (O) como alternativas ao 5FU e à cisplatina no esquema ECF, no tratamento do CG metastizado. Os doentes foram alocados aleatoriamente para receberem uma das seguintes esquemas: ECF, ECX, EOF ou EOX. Provou-se que a capecitabina não era inferior ao 5FU (HR 0,86), e que a oxaliplatina não era inferior à cisplatina (HR 0,86). A sobrevida média variou entre 9,9 e 11,2 meses, sendo maior com o EOX que com o ECF (HR 0,66). Não houve diferenças significativas relativamente à SLP e taxas de resposta entre os grupos. Em termos de efeitos secundários, a oxaliplatina resultou numa menor incidência de neutropenia grave e alopecia, mas mais diarreia e neuropatia periférica. A taxa de eventos tromboembólicos foi significativamente menor no grupo oxaliplatina (7,6 *versus* 15,1%). O perfil de efeitos secundários da capecitabina foi semelhante ao do 5FU.

Al Batran *et al.*^[120] compararam num ensaio fase III um esquema de 5FU e ácido folínico com cisplatina (FLP) ou oxaliplatina (FLO), sendo a SLP média de 5.8 meses para o esquema com oxaliplatina e 3.9 meses com cisplatina ($p=0,076$). Apesar de o aumento da SLP não ser estatisticamente significativo, concluíram que a oxaliplatina é tão eficaz como a cisplatina no tratamento do CG metastizado. Dado que a cisplatina possui maior toxicidade renal, ototoxicidade e neutropenia, mas menor neuropatia periférica e incidência de eventos

tromboembólicos, a escolha do esquema a usar deve ter em atenção os diferentes perfis de toxicidade.

De acordo com o estudo V325^[121], a adição de docetaxel ao esquema de CF resultou num aumento da SLP (5.6 *versus* 3.7 meses, $p<0,001$), SG (9.2 *versus* 8.6 meses, $p=0.02$) e taxas de resposta (37% *versus* 23%, $p=0,01$), contudo à custa de uma maior incidência de efeitos adversos. Neutropenia de grau 3 e 4 ocorreu em 82% dos doentes *versus* 57% no grupo CF e neutropenia complicada em 29% *versus* 12%. Apesar dos efeitos secundários associados ao esquema DCF, a qualidade de vida dos doentes foi superior, com maior sobrevida ao fim de um (40% *versus* 32%) e aos dois anos (18% *versus* 9%). Assim, o uso de docetaxel neste esquema deve ser usado apenas em doentes com bom estado geral, com eventuais adaptações das doses e uso profilático de C-GSF^[43, 122].

No Japão, foram publicados recentemente os resultados do estudo SPIRITS^[123] que comparou o S1 em monoterapia ou com adição de cisplatina, com SG e SLP significativamente superiores no grupo combinado: 13 *versus* 11 meses (HR 0,77, $p=0.04$) e 6.0 *versus* 4.0 meses ($p<0.0001$). Boku *et al.*^[124] num estudo fase III, mostrou a não inferioridade do S1 em relação ao 5FU ($p<0.0001$). Contudo, no Ocidente, o ensaio FLAGS^[125] falhou em provar a superioridade do S1+Cisplatina sobre o CF (SG de 8,6 meses contra 7.9 meses, $p=0,20$), apesar

de o S1 estar associado a menores taxas de neutropenia de graus 3-4 e mortes relacionadas com o tratamento.

O Irinotecan, inibidor da topoisomerase I, foi avaliado por Boku *et al.*^[124] num estudo fase III e verificaram que a combinação de Irinoteca+cisplatina não foi superior ao 5FU em termos de SG (10,8 meses *versus* 12,3 meses, $p=0.0556$). Dank *et al.*^[126] comparam um regime de Irinotecan + 5FU com CF, não obtendo diferenças estatisticamente significativas em relação à SLP (5.0 *versus* 4.2 meses, $p=0.088$) ou SG (9.0 *versus* 8.7 meses). Apesar de não se provar superior à CP, o seu perfil de toxicidade difere da cisplatina (sendo a diarreia e a neutropenia os mais comuns), podendo ser considerada como esquema de 2º linha.

Novos agentes moleculares têm sido estudados na terapêutica dirigida ao alvo. A amplificação do gene HER-2 ocorre em aproximadamente 20% dos doentes com CG, o que motivou estudos usando o trastuzumab. No ensaio fase III ToGA^[127], verificou-se um aumento de sobrevida de 2,7meses com a associação de trastuzumab a um esquema de CF ou CX (HR 0,74, $p=0,0046$). Baseando-se nestes resultados, a adição de trastuzumab é recomendada em doentes com CG metastizado HER-2 positivo.

O bevacizumab, anticorpo monoclonal contra o VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular) produziu resultados animadores num ensaio fase

II^[128], em que associado ao Irinotecan+cisplatina obteve taxas de resposta de 65% e sobrevida média de 12,3 meses. No ensaio fase III AVAGAST^[129], o bevacizumab foi associado a um esquema de capecitabina+cisplatina, e apesar de não ter mostrado diferença na sobrevida (12,1 *versus* 10,1 meses, $p=0,1$), aumentou a SLP e a taxa de resposta. Está a decorrer o ensaio MAGIC-2, em que os doentes serão sujeitos a um esquema de ECX perioperatório com ou sem bevacizumab. A atividade de outros agentes, como o cetuximab e os inibidores da tirosina quinase Gefinitib e Erlotinib está a ser avaliada em estudos fase II.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, caucasiano, 76 anos, antecedentes de doença de *Whipple* desde 2006, sem outras patologias relevantes. Dezembro de 2009 faz endoscopia digestiva alta no contexto de seguimento da doença de *Whipple* que revelou lesão do antro gástrico. A biópsia confirmou adenocarcinoma difuso, tipo células em anel de sinete.

A TAC toracoabdominopélvica de estadiamento mostrou espessamento da parede gástrica na região do antro sem aparente infiltração da gordura perigástrica, adenopatias peri e infracentimétricas ao nível da pequena curvatura, antro gástrico e retroperitoneais, assim como dois nódulos pulmonares, um de 20mm e outro de 4mm (este calcificado). A PET-CT mostrou fixação ligeira da fluordesoxiglicose na

parede gástrica, sem hiperfixação noutros locais nomeadamente nas lesões do pulmão. A biópsia transtorácica da lesão do pulmão, guiada por TAC, revelou células malignas compatíveis com metástases da neoplasia gástrica cT3N+M1 – estadio IV.

Em Consulta de Grupo Oncológica Multidisciplinar foi decidido quimioterapia paliativa com protocolo EOX (Epirubicina, Oxaliplatina e Capecitabina). A reavaliação após 5 ciclos de quimioterapia mostrou manutenção das lesões pulmonares com as mesmas dimensões e redução da lesão gástrica e adenopatias, sem aparecimento de lesões de novo. Perante estes resultados foi decidido, em Consulta de Grupo, proceder-se à metastasectomia e cirurgia do tumor primário. A metastasectomia pulmonar revelou um tumor carcinóide atípico de grau intermédio com 1,9cm e margens livres de tumor.

Após cirurgia ao pulmão o doente foi submetido a gastrectomia subtotal radical com linfadenectomia D2. Ausência de metastização macroscópica intra-abdominal, nomeadamente hepática e peritoneal. O exame anatomopatológico revelou neoplasia de 7 cm com atingimento da serosa e pequeno epíploon assim como metastização em 8 dos 19 gânglios linfáticos retirados. As margens do tumor eram negativas (R0), apesar de estreitas. Estadiada como ypT4N3aM0, estadio IIIC.

O doente manteve-se em vigilância sem intercorrências até Novembro de 2011, altura em que a TAC mostrou

espessamento discreto inespecífico da parede do coto gástrico, sem evidência de outras lesões. A EDA mostrou mucosa de aspeto irregular na região do coto gástrico e a biópsia confirmou recidiva local. A laparotomia exploradora mostrou invasão posterior com atingimento do pâncreas, plano pré-aórtico e fígado, concluindo por tumor irressecável. Em Janeiro de 2012 iniciou quimioterapia paliativa com Docetaxel e Irinotecano, completando 3 ciclos. A reavaliação com meios de imagem mostrou estabilização da doença. Em Consulta de Grupo, foi decidido fazer radioterapia concomitante com capecitabina. Está previsto terminar o tratamento no início de Junho de 2012. Doente mantém-se assintomático.

Discussão

Doente assintomático sem fatores de risco conhecidos, com adenocarcinoma gástrico tipo difuso, diagnosticado no decurso de EDA realizada para seguimento de doença de Whipple. O estadiamento inicial revela a presença de um nódulo pulmonar, que na PET-CT não captava fluordesoxiglicose, mas a biópsia confirma presença de células neoplásicas de adenocarcinoma. Com o diagnóstico de adenocarcinoma gástrico metastizado no pulmão e bom estado geral (ECOG 0) iniciou quimioterapia paliativa. O protocolo escolhido, EOX, constitui uma variante do ECF (Epirubicina, Cisplatina, Fluorouracilo) validado em ensaios randomizados e controlados para o tratamento de doença

metastizada, que mostrou aumento da eficácia embora não estatisticamente significativa e diminuição da toxicidade. A substituição do 5-FU por capecitabina, permite evitar a bomba infusora necessária à administração contínua de 5-FU e a substituição da cisplatina pela oxaliplatina dispensa a hidratação necessária à administração da primeira.

Perante a estabilização imagiológica da lesão pulmonar e regressão do primário foi decidido exérese de ambas, dado a cirurgia permanecer como único tratamento com intenção curativa no cancro gástrico.

Ao contrário do esperado, a exérese da lesão pulmonar revelou tumor carcinoide atípico de grau intermédio de malignidade, com 1,9cm. Apesar de não ter sido feita amostragem dos gânglios linfáticos, (que não seria necessária na cirurgia de metástase pulmonar), dado o tamanho do tumor (T1) e as margens livres de ressecção optou-se por vigilância.

A cirurgia do primário, apesar da boa resposta imagiológica à quimioterapia, revelou invasão da gordura perigástrica e 8 gânglios metastizados dos 19 dissecados (ypT4N3aM0). Aqui se salientam as limitações da TAC no estadiamento locorregional do cancro gástrico. Contudo, partindo do princípio que se tratava de doença inicialmente metastizada à distância, a utilização de outros meios como a ecoendoscopia e a laparoscopia não iriam alterar a estratégia terapêutica. Apesar de se recomendar gastrectomia total nos

adenocarcinomas gástricos de histologia difusa, devido à sua agressividade e comportamento infiltrativo, alguns estudos mostram que a gastrectomia subtotal pode ser feita com taxas de sobrevida equivalentes desde que se obtenha margens de segurança de 8 a 10 cm, o que não se verificou neste caso, apesar de estas serem negativas. As margens alargadas são fundamentais a fim de reduzir as taxas de recorrência local. O número de gânglios removidos é concordante com o nível de dissecação ganglionar preconizada (nível D2).

Dado o doente já ter feito cinco ciclos de quimioterapia pré-operatórios, optou-se por não fazer quimioterapia adjuvante.

Cerca de 15 meses após a cirurgia foi detetada recorrência irresssecável ao nível do coto gástrico, sem evidência de metastização à distância. O doente fez três ciclos de quimioterapia paliativa com fármacos sem resistência cruzada, e perante a estabilização da doença, iniciou radioterapia sensibilizada pela quimioterapia (capecitabina). Apesar da quimioterapia neoadjuvante e cirurgia com dissecação ganglionar nível D2, a recorrência locorregional mantém-se elevado nestes tumores, sendo preditiva de mau prognóstico. A radioterapia locorregional, apesar de discutível, parece-nos benéfica dado o longo recuo da doença e esta persistir localizada.

A existência de dois tumores síncronos com comportamento muito diferente deve-nos alertar para a necessidade de confirmação histológica do que parece relativamente óbvio. Neste caso a própria histologia induziu-nos em erro, mas a não evolução da lesão pulmonar levou a uma atitude mais agressiva que confirmou tratar-se de um tumor carcinóide cuja cirurgia é curativa.

Neste caso a opção por gastrectomia subtotal permanece muito debatida, dado o componente infiltrativo dos adenocarcinomas gástrico tipo difuso o que obriga a margens largas para garantir não persistência de doença. A evolução veio mostrar recidiva local irressecável, sem evidência de doença à distância. A não progressão da doença após três ciclos de quimioterapia veio dar ênfase à terapêutica locorregional com radioterapia. Aguarda-se evolução da doença para se poder concluir da acertabilidade desta atitude terapêutica.

Conclusão

Apesar dos avanços na abordagem do cancro gástrico, quer ao nível do estadiamento, cirurgia, quimioterapia e radioterapia, o prognóstico permanece desfavorável. O estadiamento correto é fundamental a fim de orientar e otimizar a terapêutica. A TAC permanecer como o meio mais usado, mas tem várias limitações, não existindo para já um meio de estadiamento suficientemente preciso. A laparoscopia com citologia é fundamental para excluir doença metastática peritoneal

nos doentes de alto risco. A publicação de vários estudos randomizados de grande dimensão provou o benefício da quimiorradioterapia adjuvante, quimioterapia perioperativa e quimioterapia adjuvante, tornando claro que a cirurgia só por si é insuficiente no tratamento com intenção do cancro gástrico localmente avançado. Estes avanços vieram aumentar a complexidade da decisão terapêutica no cancro gástrico localmente avançado, existindo atualmente três correntes no que diz respeito à terapêutica neoadjuvante/adjuvante: nos Estados Unidos é preferida a quimiorradioterapia adjuvante, na Europa a quimioterapia perioperativa, e no Oriente, a quimioterapia adjuvante com S1. A questão sobre qual o melhor plano terapêutico permanece sem resposta.

Embora permaneçam algumas incertezas sobre o nível de dissecação ganglionar recomendado, no cancro gástrico tratado com intenção curativa, é geralmente aceite um nível II sem esplenectomia e pancreatectomia esplenectomia, por uma equipa cirúrgica experiente.

Na doença metastática, vários esquemas de quimioterapia paliativa mostraram aumentar a sobrevida global e a sobrevida livre de doença. Vários agentes biológicos encontram-se em estudo, associados à quimioterapia. No futuro o tratamento do cancro gástrico passará certamente pelas terapêuticas dirigidas ao

alvo, a fim de providenciar tratamento diferenciado de acordo com o perfil molecular do tumor.

O caso clínico apresentado salienta algumas das dificuldades existentes na abordagem do cancro gástrico, nomeadamente ao nível do estadiamento, da cirurgia e da atitude terapêutica face à recorrência loco-regional. O tratamento do

cancro gástrico permanece um desafio, não existindo ainda uma abordagem universalmente consensual.

Agradecimentos

Pretendo expressar a minha gratidão ao Doutor Franklim Marques, orientador deste trabalho, pela sua disponibilidade, empenho e dedicação.

Referências bibliográficas

1. Ferlay J, Shin H, and Bray F, *GLOBOCAN 2008: cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide* Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.
2. Okines A, et al., *Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2010(21 (suplement 5)): p. 50-54.
3. Siegel R, Naishadham D, and Jemal A, *Cancer Statistics*. CA Cancer J Clin 2012, 2012(62): p. 10-29.
4. Crew K and Neugut A, *Epidemiology of gastric cancer*. World J Gastroenterology, 2006. **12**(3): p. 354 - 362.
5. Dicken B, et al., *Gastric Adenocarcinoma - Review and Considerations for Future Directions*. Annals of Surgery, 2005. **241**(1): p. 27-39.
6. Hartgrink H, et al., *Gastric cancer*. Lancet, 2009(374): p. 477-490.
7. Catalano V, et al., *Gastric cancer*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2009(71): p. 127 - 164.
8. DeVita VT, Lawrence T, and Rosenberg S, *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer; Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. 2011: Lippincott Williams & Wilkins.
9. Chun L and Russel R, *Nutrition and gastric cancer risk: an update*. Nutrition Reviews, 2008. **66**(5): p. 237 - 249.
10. Freedman N, et al., *A prospective Study of Tobacco, Alcohol, and the Risk of Esophageal and Gastric Cancer Subtypes*. American Journal of Epidemiology, 2007. **165**(12): p. 1424-1433.
11. Rausei, S., et al., *How Does the 7th TNM Edition Fit in Gastric Cancer Management?* Ann Surg Oncol, 2011. **18**(5): p. 1219-1221.
12. Wakelin S, et al., *A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma*. European Journal of Radiology, 2002(41): p. 161-167.
13. Davies J, et al., *Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging*. 1997.
14. Lee D, et al., *Comparison of hydro-US and spiral CT in the staging of gastric cancer* Journal of Clinical Imaging, 2001(25): p. 181-186.
15. Fukuya, T., et al., *Lymph-node metastases: efficacy for detection with helical CT in patients with gastric cancer*. Radiology, 1995. **197**(3): p. 705-711.
16. Chen, C.-Y., et al., *Gastric Cancer: Preoperative Local Staging with 3D Multi-Detector Row CT—Correlation with Surgical and Histopathologic Results*. Radiology, 2007. **242**(2): p. 472-482.
17. Ahn, H.S., et al., *Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic*

- ultrasonography in early gastric cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 2009. **99**(1): p. 20-27.
18. Kim, A.Y., H.J. Kim, and H.K. Ha, *Gastric cancer by multidetector row CT: preoperative staging*. *Abdominal Imaging*, 2005. **30**(4): p. 465-472.
19. Kim, S.J., et al., *Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer*. Vol. 253. 2009. 407-15.
20. Karanickolas, P.J., et al., *Staging Laparoscopy in the Management of Gastric Cancer: A Population-Based Analysis*. *J Am Coll Surg*, 2011.
21. Tsendsuren T, Jun SM, and Mian XH, *Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer*. *World J Gastroenterol*, 2006. **12**(1): p. 43-47.
22. Xi WD, Zhao C, and Ren GS, *Endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer: determination of tumor invasion depth, nodal involvement and surgical resectability*. *World J Gastroenterol*, 2002. **9**(2): p. 254-257.
23. Hwang, S.W., et al., *Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2010. **25**(3): p. 512-518.
24. Ganpathi, I., J. So, and K.Y. Ho, *Endoscopic ultrasonography for gastric cancer*. *Surgical Endoscopy*, 2006. **20**(4): p. 559-562.
25. Bhandari, S., et al., *Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology*. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2004. **59**(6): p. 619-626.
26. Okada, K., et al., *Endoscopic ultrasonography is valuable for identifying early gastric cancers meeting expanded-indication criteria for endoscopic submucosal dissection*. *Surgical Endoscopy*, 2011. **25**(3): p. 841-848.
27. Muntean V, Mihailov A, and Iancu C, *Staging Laparoscopy in Gastric Cancer. Accuracy and Impact on Therapy*. *J Gastrointest Liver Dis*, 2009. **18**(2): p. 189-195.
28. de Graaf, G.W., et al., *The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers*. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2007. **33**(8): p. 988-992.
29. Nakagawa, S., A. Nashimoto, and H. Yabusaki, *Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer*. *Gastric Cancer*, 2007. **10**(1): p. 29-34.
30. Power, D.G., et al., *Endoscopic Ultrasound Can Improve the Selection for Laparoscopy in Patients with Localized Gastric Cancer*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2009. **208**(2): p. 173-178.
31. Song K, et al., *Staging Laparoscopy for Advanced Gastric Cancer: Is it Also Useful for the Group Which has an Aggressive Surgical Strategy?* *World J Surg*, 2007(31): p. 6.
32. Lowy, A.M., et al., *Laparoscopic staging for gastric cancer*. *Surgery*, 1996. **119**(6): p. 611-614.
33. Sarela, A.I., et al., *Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging*. *American journal of surgery*, 2006. **191**(1): p. 134-138.
34. Leake, P.-A., et al., *A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer*. 2011.
35. Bentrem, D., et al., *The Value of Peritoneal Cytology as a Preoperative Predictor in Patients With Gastric Carcinoma Undergoing a Curative Resection*. *Annals of Surgical Oncology*, 2005. **12**(5): p. 347-353.
36. Dassen A, Lips D, and Hoekstra C, *FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer*. *Eur J Surg Oncol*, 2009. **35**(5): p. 449-455.
37. Hopkins S and Yang G, *FDG PET imaging in the staging and management of gastric cancer*. *J*

- Gastrointest Oncology, 2011. **2**(1): p. 39-45.
38. Ott K, Herrmann K, and Krause BJ, *The Value of PET imaging in Patients with Localized Gastroesophageal Cancer*. Gastrointest Cancer Res., 2008. **2**(6): p. 287-294.
39. Chen, J., et al., *Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography*. Cancer, 2005. **103**(11): p. 2383-2390.
40. de Bree, E., et al., *The extent of lymph node dissection for gastric cancer: A critical appraisal*. Journal of Surgical Oncology, 2010. **102**(6): p. 552-562.
41. Bozzetti F, Marubini E, and Bonfanti G, *Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five year survival rates in a multicenter randomized Italian trial*. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg, 1999. **230**: p. 170 - 178.
42. Biondi, A., et al., *R0 resection in the treatment of gastric cancer: room for improvement*. World journal of gastroenterology : WJG, 2010. **16**(27): p. 3358-70.
43. Van Cutsem, E., et al., *The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010*. Ann Oncol, 2011. **22**(Supplement 5): p. v1-v9.
44. Yang, S., et al., *An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer*. The American Journal of Surgery, 2009. **197**: p. 246 - 251.
45. Memon, M.A., et al., *Meta-Analysis of D1 Versus D2 Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma*. Annals of Surgery, 2011. **253**(5): p. 900-911 10.1097/SLA.0b013e318212bff6.
46. McCulloch, P., et al., *Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer*. British Journal of Surgery, 2005. **92**(1): p. 5-13.
47. Cuschieri A, et al., *Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial*. British Journal of Cancer, 1999. **79**(9/10): p. 1522 - 1530.
48. Bonenkamp, J.J., et al., *Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients*. The Lancet, 1995. **345**(8952): p. 745-748.
49. Bonenkamp, J., et al., *Extended lymph-node dissection for gastric cancer*. N Engl J Med, 1999. **340**: p. 908 - 14.
50. Tamura, S., A. Takeno, and H. Miki, *Lymph Node Dissection in Curative Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer*. International Journal of Surgical Oncology, 2011. **2011**.
51. Songun, I., et al., *Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial*. The Lancet Oncology, 2010. **11**(5): p. 439-449.
52. Yu W, Choi G, and Chung H, *Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer*. British Journal of Surgery, 2006. **93**: p. 559-563.
53. Csendes, A., et al., *A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma*. Surgery, 2002. **131**(4): p. 401-407.
54. Brar S, et al., *A systematic review of spleen and pancreas preservation in extended lymphadenectomy for gastric cancer*. Gastric Cancer, 2011: p. 1-11.
55. Degiuli, M., et al., *Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: Interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2004. **30**(3): p. 303-308.
56. Degiuli, M., M. Sasako, and A. Ponti, *Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer*. British Journal of Surgery, 2010. **97**(5): p. 643-649.

57. Wu, C.-W., et al., *Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial*. The Lancet Oncology, 2006. **7**(4): p. 309-315.
58. Dikken, J., et al., *Extended lymph node dissection for gastric cancer from a European perspective*. Gastric Cancer, 2011. **14**(4): p. 396-398.
59. Shi, Y. and Y. Zhou, *The role of surgery in the treatment of gastric cancer*. Journal of Surgical Oncology, 2010. **101**(8): p. 687-692.
60. Deng, J. and H. Liang, *D2 lymphadenectomy in gastric cancer surgery*. Clinical Oncology and Cancer Research, 2009. **6**(3): p. 162-168.
61. Sasako, M., et al., *D2 Lymphadenectomy Alone or with Para-aortic Nodal Dissection for Gastric Cancer*. N Engl J Med, 2008. **359**: p. 453 - 62.
62. Yonemura, Y., et al., *Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer*. International Journal of Clinical Oncology, 2008. **13**(2): p. 132-137.
63. Roviello, F., et al., *Super-extended (D3) lymphadenectomy in advanced gastric cancer*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2010. **36**(5): p. 439-446.
64. Wang Z, Chen J-Q, and Cao Y-F, *Systematic review of D2 lymphadenectomy versus D2 with para-aortic nodal dissection for advanced gastric cancer*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(9): p. 1138-1149.
65. Chen, X.-Z., et al., *Meta-Analysis of Effectiveness and Safety of D2 Plus Para-Aortic Lymphadenectomy for Resectable Gastric Cancer*. Journal of the American College of Surgeons, 2010. **210**(1): p. 100-105.
66. Wong J and Jackson P, *Gastric Cancer Surgery: An American Perspective on the Current Options and Standards*. Current Treatment Options in Oncology, 2011. **12**: p. 72-84.
67. Oka, S., et al., *Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer*. Gastrointestinal Endoscopy, 2006. **64**(6): p. 877-883.
68. Gotoda, T., H. Yamamoto, and R.M. Soetikno, *Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer*. Journal of Gastroenterology, 2006. **41**(10): p. 929-942.
69. De Vita F, F. Giuliani, and G. Galizia, *Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy of gastric cancer*. Annals of Oncology, 2007. **18**((supplement 6)): p. 120 - 123.
70. Du C, Zhou Y, and Huang K, *Defining a High-Risk Subgroup of Pathological T2N0 Gastric Cancer by Prognostic Risk Stratification for Adjuvant Therapy*. J Gastroenterol Surg, 2011. **15**: p. 2153-2158.
71. Ng, K., J.A. Meyerhardt, and C.S. Fuchs, *Adjuvant and neoadjuvant approaches in gastric cancer*. Cancer Journal, 2007. **13**(3): p. 168-174.
72. D'Ugo, D., et al., *Preoperative treatment and surgery in gastric cancer: friends or foes?* The Lancet Oncology, 2009. **10**(2): p. 191-195.
73. Mezhir, J.J., L.H. Tang, and D.G. Coit, *Neoadjuvant therapy of locally advanced gastric cancer*. Journal of Surgical Oncology, 2010. **101**(4): p. 305-314.
74. Schuhmacher, C.P., et al., *Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin*. Cancer, 2001. **91**(5): p. 918-927.
75. Ott, K., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, 5-FU, and leucovorin (PLF) in locally advanced gastric cancer: a prospective phase II study*. Gastric Cancer, 2003. **6**(3): p. 159-167.
76. Yoshikawa, T., et al., *Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer*. British Journal of Surgery, 2009. **96**(9): p. 1015-1022.
77. Cunningham D, Allum W, and Stenning S, *Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer*. N Eng J Med, 2006. **355**(1): p. 11 - 20.

78. Chua, Y. and D. Cunningham, *The UK NCRI MAGIC Trial of Perioperative Chemotherapy in Resectable Gastric Cancer: Implications for Clinical Practice*. Annals of Surgical Oncology, 2007. **14**(10): p. 2687-2690.
79. Sano T, *Adjuvant and Neoadjuvant Therapy of Gastric Cancer: A Comparison of Three Pivotal Studies*. Current Oncology Reports, 2008(10): p. 191-198.
80. Sasson A, *Localized gastric cancer: chemoradiation is not always needed*. Gastrointest Cancer Res, 2009. **3**(2 Suppl): p. S22-S25.
81. Ychou, M., et al., *Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(13): p. 1715-1721.
82. Persiani, R., et al., *7-Year Survival Results of Perioperative Chemotherapy with Etoposide, Etoposide, and Cisplatin (EEP) in Locally Advanced Resectable Gastric Cancer: Up-to-date Analysis of a Phase-II Study*. Annals of Surgical Oncology, 2008. **15**(8): p. 2146-2152.
83. Persiani, R., et al., *Perioperative Chemotherapy for Gastric Cancer: How Should We Measure the Efficacy?* Annals of Surgical Oncology, 2009. **16**(4): p. 1077-1079.
84. House, M.G. and M.F. Brennan, *Neoadjuvant Therapy for Gastric Cancer*. Advances in surgery (Chicago), 2008. **42**(c): p. 151-168.
85. Lowy, A.M., et al., *A Pilot Study of Preoperative Chemoradiotherapy for Resectable Gastric Cancer*. Annals of Surgical Oncology, 2001. **8**(6): p. 519-524.
86. Ajani, J.A., et al., *Multi-Institutional Trial of Preoperative Chemoradiotherapy in Patients With Potentially Resectable Gastric Carcinoma*. Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(14): p. 2774-2780.
87. Ajani, J.A., et al., *Phase II Trial of Preoperative Chemoradiation in Patients With Localized Gastric Adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of Combined Modality Therapy and Pathologic Response*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(24): p. 3953-3958.
88. Stahl, M., et al., *Phase III Comparison of Preoperative Chemotherapy Compared With Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(6): p. 851-856.
89. Valentini, V., et al., *Survival after radiotherapy in gastric cancer: Systematic review and meta-analysis*. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2009. **92**(2): p. 176-183.
90. Sakuramoto, S., et al., *Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine*. The New England Journal Of Medicine, 2007. **357**(18): p. 1810-1820.
91. Mita, K., et al., *Alternating Treatment with S-1 Plus Low-Dose Cisplatin and S-1 Alone for Advanced Gastric Cancer*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2011. **15**(5): p. 791-796.
92. Labianca R, Sburlati P, and Quadri A, *Perioperative or postoperative therapy for resectable gastric cancer?* Annals of Oncology, 2008. **19** (supplement 5): p. 99-102.
93. Kubota, T., *The role of S-1 in the treatment of gastric cancer*. British Journal of Cancer, 2008. **98**(8): p. 1301-1304.
94. De Vita, F., et al., *Adjuvant chemotherapy with epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil and etoposide regimen in resected gastric cancer patients: a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM 9602 Study)*. Annals of Oncology, 2007. **18**(8): p. 1354-1358.
95. Cascinu S, Labianca R, and C. Barone, *Adjuvant Treatment of High-Risk, Radically Resected Gastric Cancer Patients with 5-Fluorouracil, Leucovorin, Cisplatin, and Etoposide in a Randomized*

- Controlled Trial*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**: p. 601 - 607.
96. Bouché O, Ychou M, and Burtin P, *Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801)*. Annals of Oncology, 2005. **16**: p. 1488 - 1497.
97. Sun, P., J.B. Xiang, and Z.Y. Chen, *Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer*. British Journal of Surgery, 2009. **96**(1): p. 26-33.
98. Liu, T.S., et al., *An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2008. **34**(11): p. 1208-1216.
99. Zhao SL and Fang JY, *The Role of Postoperative Adjuvant Chemotherapy Following Curative Resection for Gastric Cancer: A Meta-Analysis*. Cancer Investigation, 2008. **26**: p. 317-325.
100. Group, T.G., *Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer*. JAMA: The Journal of the American Medical Association, 2010. **303**(17): p. 1729-1737.
101. Gunderson, L.L., *Gastric cancer—Patterns of relapse after surgical resection*. Seminars in radiation oncology, 2002. **12**(2): p. 150-161.
102. D'Angelica M, Gonen M, and Brennan F, *Patterns of Initial Recurrence in Completely Resected Gastric Adenocarcinoma*. Ann Surg, 2004. **240**(5): p. 808 - 816.
103. Gunderson, L.L., et al., *Localized gastric or gastroesophageal cancer - chemoradiation is a pertinent component of adjuvant treatment for patients at high risk of relapse*. Gastrointest Cancer Res, 2009. **3**(2 Suppl): p. S26-S32.
104. Fuchs, C.S., *Adjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer*. American Society of Clinical Oncology, 2006.
105. Macdonald, J., Smalley SR, and Benedetti J, *Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction*. N Eng J Med, 2001. **345**(10): p. 725-730.
106. Oridura, M., et al., *Chemoradiotherapy as adjuvant treatment of gastric cancer*. Annals of Oncology, 2007. **18**(suppl 6): p. vi133-vi135.
107. Kundel Y, Purim O, and Idelevich E, *Postoperative chemoradiation for resected gastric cancer - is the Macdonald Regimen Tolerable? a retrospective multi-institutional study*. Radiation Oncology, 2011(6): p. 127-135.
108. Chang A, Ng W, and Law A, *Adjuvant chemoradiation for resected gastric cancer: a 10-year experience*. Gastric Cancer, 2011. **14**: p. 63 - 72.
109. Velde C and Peeters K, *The Gastric Cancer Treatment Controversy*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(12): p. 2234-2236.
110. Lacueva J, Gallego J, and J. Diaz-González, *Updating controversies on the multidisciplinary management of gastric cancer*. Clin Transl Oncol, 2010(12): p. 677-685.
111. Rajdev, L., *Treatment Options for Surgically Resectable Gastric Cancer*. Current Treatment Options in Oncology, 2010. **11**(1): p. 14-23.
112. Kim, S., et al., *An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2005. **63**(5): p. 1279-1285.
113. Dikken JL, Jansen E, and Cats A, *Impact of the Extent of Surgery and Postoperative Chemoradiotherapy on Recurrence Patterns in Gastric Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(14): p. 2430-2436.
114. Lee, J., et al., *Phase III Trial Comparing Capecitabine Plus Cisplatin Versus Capecitabine Plus Cisplatin With Concurrent Capecitabine Radiotherapy in Completely Resected Gastric Cancer With D2 Lymph Node Dissection: The*

- ARTIST Trial. Journal of Clinical Oncology, 2011.
115. Wagner A, Schneider P, and Fleig W, *The role of chemotherapy in patients with established gastric cancer*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2006. **20**(4): p. 789-799.
116. Wagner A, Grothe W, and Haerting J, *Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Aggregate Data* J Clin Oncol, 2006. **24**(18): p. 2903-2909.
117. Ohtsu, A., *Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present and future*. J Gastroenterol, 2008(43): p. 256-264.
118. Webb, A., et al., *Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer*. Journal of Clinical Oncology, 1997. **15**(1): p. 261-7.
119. Waters, J.S., et al., *Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial*. Br J Cancer, 1999. **80**(1-2): p. 269-272.
120. Al-Batran, S.-E., et al., *Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(9): p. 1435-1442.
121. Van Cutsem, E., et al., *Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(31): p. 4991-4997.
122. Ajani, J.A., *Evolving Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer*. The Oncologist, 2005. **10**(suppl 3): p. 49-58.
123. Koizumi, W., et al., *S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial*. The Lancet Oncology, 2008. **9**(3): p. 215-221.
124. Boku, N., et al., *Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study*. The Lancet Oncology, 2009. **10**(11): p. 1063-1069.
125. Ajani, J.A., et al., *Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(9): p. 1547-1553.
126. Dank, M., et al., *Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction*. Annals of Oncology, 2008. **19**(8): p. 1450-1457.
127. Bang, Y.-J., et al., *Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial*. The Lancet, 2010. **376**(9742): p. 687-697.
128. Shah, M.A., et al., *Multicenter Phase II Study of Irinotecan, Cisplatin, and Bevacizumab in Patients With Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(33): p. 5201-5206.
129. Ohtsu, A., et al., *Bevacizumab in Combination With Chemotherapy As First-Line Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(30): p. 3968-3976.